



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111465852 B

(45) 授权公告日 2022. 08. 19

(21) 申请号 201880079907.8

(22) 申请日 2018.12.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111465852 A

(43) 申请公布日 2020.07.28

(30) 优先权数据
15/856,582 2017.12.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/059697 2018.12.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/130135 EN 2019.07.04

(73) 专利权人 国际商业机器公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 T·鲁姆贝尔 J·考兹罗斯基

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 李颖

(51) Int.Cl.
G01N 33/15 (2006.01)

审查员 王晓艺

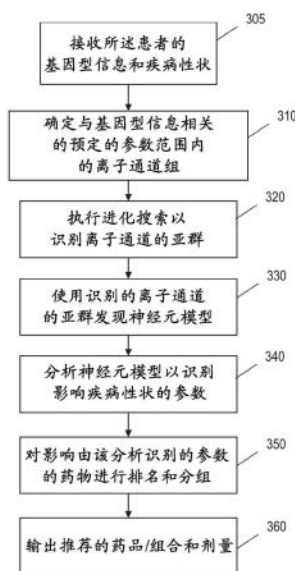
权利要求书2页 说明书12页 附图5页

(54) 发明名称

用于个性化药物治疗的神经模型生成

(57) 摘要

本公开涉及用于个性化药物治疗的神经模型生成。一种产生用于患者的个性化药物治疗选择的神经元模型的计算机实现的方法,包括接收所述患者的基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息和与所述基因组相关的疾病的生理学模型。该方法进一步包括确定与该等位基因信息相关的离子通道组,并且从所确定的组中接收与这些离子通道相关的表型测量范围组。该方法进一步包括进行模拟以产生包含具有在对应表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型,并且分析所产生的神经元模型以识别影响该生理学模型的组分。所述方法还包括至少部分地基于所识别的组分选择用于患者的药物。



1. 一种用于产生用于患者的个性化药物治疗选择的神经元模型的计算机系统,所述计算机系统包括:

用于接收所述患者的基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息的装置;

用于接收与所述患者的表型相关联的疾病的神经生理学模型的装置;

用于从离子通道数据库,确定与该等位基因信息相关的离子通道组的装置;

用于接收表型测量范围组,每个表型测量范围与来自所确定的离子通道组的相应离子通道相关联的装置;

用于执行模拟以产生包括具有在对应的表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型的装置;

用于分析产生的神经元模型以识别影响疾病的神经生理学模型的组分的装置;并且

用于至少部分地基于所识别的组分来选择用于所述患者的药物的装置。

2. 根据权利要求1所述的计算机系统,其中,所述表型测量范围组包括对应于产生健康神经元反应的神经元模型的范围。

3. 根据权利要求2所述的计算机系统,其中,所述表型测量范围组进一步包括对应于产生患病的神经元反应的神经元模型的范围。

4. 根据权利要求1所述的计算机系统,其中,用于分析产生的神经元模型以识别影响疾病的神经生理学模型的组分的装置包括用于使用所述产生的神经元模型和所述神经生理学模型的所述离子通道参数值进行偏最小二乘回归的装置。

5. 如权利要求1所述的计算机系统,其中用于产生多个神经元模型的该模拟使用优化,该优化至少部分地包括误差值的软阈值化和用于拥挤的惩罚项。

6. 如权利要求1所述的计算机系统,其中该疾病的神经生理学模型包括至少两个性状值。

7. 根据权利要求6所述的计算机系统,其中,用于至少部分地基于所识别的组分来选择用于所述患者的药物的装置包括用于访问药物数据库以识别具有与所识别的组分相关联的离子通道改变的药物的装置。

8. 一种用于生成用于患者的个性化药物治疗选择的神经元模型的计算机系统,所述系统包括:

存储器;以及

通信地耦合到所述存储器的处理器,所述处理器被配置为:

接收所述患者的基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息;

接收与所述患者的表型相关联的疾病的神经生理学模型;

从离子通道数据库,确定与该等位基因信息相关的离子通道组;

接收表型测量范围组,每个表型测量范围与来自所确定的离子通道组的相应离子通道相关联;

执行模拟以产生包括具有在对应的表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型;

分析产生的神经元模型以识别影响疾病的神经生理学模型的组分;并且

至少部分地基于所识别的组分来选择用于所述患者的药物。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中,所述表型测量范围组包括对应于产生健康神经元

反应的神经元模型的第一组范围,以及对应于产生患病神经元反应的神经元模型的第二组范围。

10. 根据权利要求8所述的系统,其中分析产生的神经元模型包括使用产生的神经元模型和神经生理学模型的离子通道参数值进行偏最小二乘回归。

11. 如权利要求9所述的系统,其中,分析所生成的神经元模型包括使用2门超平面法线算法来确定对应于所述第一组范围的第一组神经元模型和对应于所述第二组范围的第二组神经元模型之间的超平面。

12. 如权利要求8所述的系统,其中用于产生多个神经元模型的所述模拟使用优化,所述优化至少部分地包括误差值的软阈值化与用于拥挤度的惩罚项的组合。

13. 根据权利要求8所述的系统,其中,所述疾病的神经生理学模型包括至少两个性状值。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中,至少部分地基于所识别的组分选择用于所述患者的药物包括访问药物数据库以识别具有与所识别的组分相关联的离子通道改变的药物。

15. 一种包括具有存储在其中的计算机可读指令的计算机可读存储介质,所述计算机可读指令可由处理单元执行以生成用于患者的个性化药物治疗选择的神经元模型,所述选择包括:

接收所述患者的基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息;

接收与所述患者的表型相关联的疾病的神经生理学模型;

从离子通道数据库,确定与该等位基因信息相关的离子通道组;

接收表型测量范围组,每个表型测量范围与来自所确定的离子通道组的相应离子通道相关联;

执行模拟以产生包括具有在对应的表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型;

分析产生的神经元模型以识别影响疾病的神经生理学模型的组分;并且

至少部分地基于所识别的组分来选择用于所述患者的药物。

16. 权利要求15的计算机可读存储介质,其中该表型测量范围组包括表示产生健康神经元反应的神经元模型的第一组范围,和表示产生患病神经元反应的神经元模型的第二组范围。

17. 权利要求15的计算机可读存储介质,其中分析产生的神经元模型包括使用产生的神经元模型和疾病的神经生理学模型的离子通道参数值进行偏最小二乘回归。

18. 如权利要求16所述的计算机可读存储介质,其中,分析所生成的神经元模型包括使用2门超平面法线算法来确定对应于所述第一组范围的第一组神经元模型和对应于所述第二组范围的第二组神经元模型之间的超平面。

19. 如权利要求15所述的计算机可读存储介质,其中用于产生多个神经元模型的该模拟使用优化,该优化至少部分地包括误差值的软阈值化与用于拥挤度的惩罚项的组合。

20. 如权利要求15所述的计算机可读存储介质,其中该神经生理学模型包括至少两个性状值,并且其中至少部分地基于所识别的组分来选择用于所述患者的药物包括访问药物数据库以识别具有与所识别的组分相关联的离子通道改变的药物。

用于个性化药物治疗的神经模型生成

技术领域

[0001] 本发明涉及使用神经模型模拟在给定患者基因型信息的情况下预测患者对神经生理学性状的药物作用,并且确定具体针对患者的治疗决策/策略。

背景技术

[0002] 神经生理性状是神经活动的特征,其通常占据健康个体的特定范围,但是在疾病状态中可以占据另一范围。例如,大脑区域内的特定神经元类型的放电速率对于健康个体而言可以是某一速率,但疾病的标志对于该大脑区域中的该神经元类型可以是升高的放电速率。希望选择一种药物,该药物靶向最可靠的方式以将那个性状带回到健康范围内。

发明内容

[0003] 本发明的一个或多个实施例包括一种用于生成神经元模型以便针对患者进行个性化药物治疗选择的计算机实现的方法。该方法包括接收患者基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息。该方法进一步包括接收与患者的基因组相关联的疾病的神经生理学模型。该方法进一步包括从离子通道数据库确定与该等位基因信息相关的一组离子通道。该方法进一步包括接收一组表型测量范围,每个表型测量范围与来自所确定的该组离子通道的一个对应离子通道相关联。该方法进一步包括进行模拟以产生包含具有在对应表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型。该方法进一步包括分析产生的神经元模型以识别影响神经生理学模型的组分。所述方法还包括至少部分地基于所识别的组分选择用于患者的药物。

[0004] 本发明的一个或多个实施例包括一种用于患者的个性化药物治疗选择的系统。所述系统包括存储器和通信地耦合到所述存储器的处理器。所述处理器接收所述患者的基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息。所述处理器还接收与患者的基因组相关联的疾病的神经生理学模型。处理器还从离子通道数据库确定与等位基因信息相关的离子通道集。该处理器进一步接收一组表型测量范围,每个表型与该确定的离子通道集合中的一个对应的离子通道相关联的测量范围。该处理器进一步进行模拟以产生包含具有在对应表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型。处理器进一步分析产生的神经元模型以识别影响神经生理学模型的组分。处理器还至少部分地基于所识别的组分为患者选择药物。

[0005] 本发明的一个或多个实施例包括计算机程序产品,所述计算机程序产品包括计算机存储装置,所述计算机存储装置中存储有计算机可读指令,其中所述计算机可读指令可由处理单元执行以用于生成神经元模型以用于患者的个性化药物治疗选择。所述选择包括接收患者的基因组的至少一个神经生理学编码区的等位基因信息。该选择进一步包括接收与患者的基因组相关联的疾病的神经生理学模型。该选择进一步包括从离子通道数据库确定与等位基因信息相关的离子通道集。该选择进一步包括接收一组表型测量范围,每个表型测量范围与来自所确定的该组离子通道的一个对应离子通道相关联。该选择进一步包括

进行一个模拟以产生包括具有在对应的表型测量范围内的参数值的离子通道组的多个神经元模型。该选择还包括分析产生的神经元模型以识别影响神经生理学模型的组分。该选择还包括至少部分地基于所识别的组分来选择用于患者的药物。

[0006] 通过本发明的技术实现了附加技术特征和益处。在此详细描述了本发明的实施例和方面,并且这些实施例和方面被认为是所要求保护的主体的一部分。为了更好地理解,参考具体实施方式和附图。

附图说明

[0007] 参考以下附图和描述将更好地理解贯穿本文件所描述的实例。附图中的部件不一定是按比例。此外,在附图中,贯穿不同视图,相同参考标号指代对应部分。

[0008] 图1描绘了根据本发明的一个或多个实施例的示例神经元模型系统;

[0009] 图2示出了根据本发明的一个或多个实施方式的示例性系统;

[0010] 图3示出了根据本发明的一个或多个实施方式的用于为患者选择药物组合的示例性方法的流程图;

[0011] 图4描绘了根据本发明的一个或多个实施例的在这样的参数搜索期间所靶向的一对性状的示例图;并且

[0012] 图5描绘了示例图图示根据本发明的一个或多个实施例在图4中表示的神经元模型上执行的偏最小二乘回归(PLSR)的结果。

[0013] 在此所描绘的这些图是说明性的。在不脱离本发明的精神的情况下,这里描述的图或操作可以有许多变化。例如,这些动作可按不同次序执行,或动作可被添加、删除或修改。同样,术语“耦合”及其变体描述了在两个元件之间具有通信路径并且不暗示这些元件之间的直接连接,而在它们之间没有中间元件/连接。所有这些变化被视为说明书的一部分。

具体实施方式

[0014] 在此参考相关附图描述了本发明的不同实施例。在不脱离本发明的范围的情况下,可以设计本发明的替代实施例。在以下描述和附图中的元件之间阐述了各种连接和位置关系(例如,上方、下方、相邻等)。除非另有说明,这些连接和/或位置关系可以是直接的或间接的,并且本发明在这方面并示意图进行限制。因而,实体的耦合可以指直接或间接耦合,并且实体之间的位置关系可以是直接或间接位置关系。此外,本文所述的各种任务和工艺步骤可并入到具有本文未详细描述附加步骤或功能的更全面的程序或工艺中。

[0015] 以下定义和缩写用于解释权利要求书和说明书。如在此使用的,术语“包含”、“包含”、“包括”、“包括”、“具有”、“具有”、“含有”或“含有”或其任何其他变体旨在覆盖非排他性的包含。例如,包含一系列元素的组合物、混合物、工艺、方法、制品或设备不一定仅限于那些元素,而是可包括未明确列出的或此类组合物、混合物、工艺、方法、制品或设备固有的其他元素。

[0016] 此外,术语“示范性”在此用于指“充当示例、实例或说明。”在此描述为“示范性”的任何实施例或设计不一定被解释为比其他实施例或设计优选或有利。术语“至少一个”和“一个或多个”可以被理解为包括大于或等于一的任何整数,即一、二、三、四等。术语“多个”

可以被理解为包括大于或等于两个(即,两个、三个、四个、五个等)的任何整数。术语“连接”可以包括间接“连接”和直接“连接”两者。”

[0017] 术语“约”、“基本上”、“大致”及其变体旨在包括与基于在提交本申请时可用的设备的具体量的测量相关联的误差程度。例如,“约”可以包括给定值的±8%或5%、或2%的范围。

[0018] 为了简洁起见,在此可以或可以不详细描述与制造和使用本发明的方面相关的常规技术。具体地,用于实现本文描述的不同技术特征的计算系统和特定计算机程序的不同方面是公知的。因而,为了简洁起见,许多常规实现细节在此仅简要地提及,或者完全省略,而不提供公知的系统和/或过程细节。

[0019] 在神经科学中,“神经元”是能够经由活性膜处理信息的细胞,该活性膜可以产生和传导电信号。交换信息的神经元之间的接触点被称为突触。在膜中的离子泵的帮助下,建立浓度梯度。该浓度梯度用作蓄能器,其用于建立和维持膜两侧之间的电势差。遍及该膜分散的是离子通道,这些离子通道可以是,例如,由跨膜蛋白形成的水性孔,这些跨膜蛋白促进离子在该膜上的转运。

[0020] 存在许多不同类型的离子通道。离子通道的基本功能是促进离子通过神经元膜的扩散。所有离子通道之间的共性是它们允许高速率(高达每秒 10^6 个离子)转移通过细胞膜。这种离子流产生了每个通道大约 10^{-12} 至 10^{-10} 安培的电流。这样的电流大到足以产生膜电位,以及细胞内部与外部之间的电位差的快速变化。因为钙离子和钠离子在细胞外浓度高于细胞内,钙通道和钠通道的打开导致这些阳离子进入细胞并使膜电位去极化。由于类似的原因,当钾叶或氯化物通过开放通道进入细胞时,细胞内部变得更加阴性,或过极化。然而,不是所有的离子都可以穿过一个给定的离子通道。其原因之一是大多数离子通道对不同离子具有选择性渗透率。Hodgkin-Huxley模型(其是模拟离子电流中的实际标准)提出了栅极可以例如由电压敏感颗粒控制的概念。

[0021] 大多数离子通道是门控的,即能够在导电和非导电构象之间进行转变。通道门控可由细胞外配体,细胞内第二信使和代谢产物,蛋白质与蛋白质的相互作用,磷酸化和其他因素诱导。另外,许多离子通道被另一个调节信号-膜电位本身控制。电压门控离子通道对突触中神经递质与配体门控离子通道的结合产生的膜电位变化作出反应并进行修改。

[0022] 关键通道分子的突变可以引起人类神经肌肉障碍。基于突变在通道活性中产生的特异性改变,在许多情况下观察到独特的临床综合征或性状。例如,降低神经纤维中钾通道的活性,延迟动作电位复极化并降低产生动作电位所需的放电量。具有这些效应的钾通道突变成为肌球蛋白血症的遗传形式的基础,肌球蛋白血症是基于外周神经内的异常自发动作电位产生的骨骼肌的自发的、非自发的波纹运动。编码乙酰胆碱受体亚基的基因的大量不同突变引起先天性髓鞘综合征、与肌无力和疲劳相关的疾病。

[0023] 此外,癫痫发作是由大群脑神经元的过度同步和过度活动引起的行为发作。症状变化很大,取决于参与异常电活动的大脑的区域和程度,但可包括意识的改变或丧失、持续或有节律的肌肉收缩、立体型姿势运动以及视觉或体感幻觉。

[0024] 如前所述,神经生理学性状是神经活动的特征,其通常占据健康个体的特定范围,但可以占据疾病状态中的另一范围。例如,大脑区域内的特定神经元类型的放电速率对于健康个体而言可以是某一速率,但疾病的标志对于该大脑区域中的该神经元类型可以是升

高的放电速率。希望选择一种药物,靶向对所述性状最可靠的方法,以使其恢复健康状态。

[0025] 这样的神经生理学特征在个体的大脑内的所有单个单元(例如,单个神经元或小的微电路-构成大脑活动的组成部分)中都不相同。例如,在特定大脑区域中,特定细胞类型的每个神经元对于该特征具有不同的值(例如,不同的放电率),具体取决于神经元的独特背景和环境。

[0026] 对于任何性状,存在通过改变神经元的特性来调节性状的若干方式。对于任何单个单元,离子通道特性的不同组合的改变可以在特定方向上调节性状。然而,调节性状的最有效的方式对于每个单个单位可以是不同的。理解跨越独特单个单位的群体调节性状的最简洁的方式,有助于选择/剪裁用于患者的有效药物以将调节调节至健康范围。本发明的一个或多个实施例通过执行神经元模型模拟以标识性状的调制来解决这样的技术挑战。

[0027] 此外,单个单位特性在独特的单个单位的群体中是可变的,但是具有共同的来源,因为它们全部最初源自个体的基因型。例如,特定类型的神经元将需要一定数量的离子通道补充,来广泛地充当该神经元类别的成员,从而在大脑中发挥适当作用。例如,神经元的类型可包括感觉神经元、运动神经元和中间神经元。应当注意,神经元的分类在不同的实施例中可以是不同的。基因表达控制这些离子通道如何构建并插入细胞膜。然而,特定基因的精确表达在个体之间不同地调节这种离子通道补体,从而不同地调节特定细胞类型。

[0028] 基因型的差异可以表示为单个单元模型的部件可以采取的可能参数值的差异。例如,特定细胞类型的独特神经元可以匹配该细胞类型所需的立体典型行为,以通过使用多种离子通道组合以多种方式执行其功能性作用。将用于调节给定基因型在功能上可行的范围内的单个单位的特定参数组合可受到旨在改变该基因型的神经生理学性状的干扰的差异影响。因此,建立在给定的参数范围(基因型)集合内可获得的参数组合可以有助于确定健康性状值。本发明的实施例解决了这样的技术挑战并且有助于建立参数组合以识别健康性状值。

[0029] 本发明的实施例使用进化算法,该进化算法与误差值的软阈值结合、与性状空间内的拥挤度罚项结合,以确定在给定特定基因型的情况下,哪些参数组合能够产生性状的“健康”范围。所描述的实施例提高了效率,这导致提高的速度确定和/或剪裁有待给予患者的药物。效率源自用于模拟神经元模型的演化算法(进一步描述),该演化算法是比通常使用的网格搜索更高效的参数搜索。通过提供模型参数集的数据库来分析性状范围的最佳控制,参数搜索进一步提高为特定患者剪裁药物的效率。因此,该算法基于对某些药物的响应、试错、或对旨在直接从基因信息预测药物疗效的基因/表达数据的机器学习,相对于其他剪裁方法改进了效率。此外,本发明的所描述的实施例改进了确定用于生成性状的“健康”范围的参数组合的可靠性。可靠性来源于在模拟中沿着最佳控制轴同时调节多个离子通道的能力,并且由此允许对一种性状的更多控制。

[0030] 再进一步地,本发明的实施例使用统计建模技术(如偏最小二乘回归(PLSR))来针对由具有参数集的模型生成的所识别的性状值回归参数集。因此,本发明的实施例促进了指定特定离子通道参数组合的功能调节单位的识别,这些离子通道参数组合如果被扰动,则在该基因型的大多数单个单位上简约地改变所希望的性状值。

[0031] 神经肌肉突触的通道障碍展示了如何在单个解剖学部位一起起作用的通道中的突变产生多种多样的疾病表型。在大脑中,表达的通道种类繁多,而大多数情况下,对特定

通道所起的作用知之甚少。本发明的实施例有利于分析由大量通道基因在细胞和神经元网络水平做出的贡献。此外，本发明的实施例有助于识别以更高特异性修饰个体通道类型活性的化合物。

[0032] 例如，本发明的实施例可以用于诊断特定情绪失调（双眼切换任务）。然后可以使用关于任务表现的信息连同遗传因子来预测药物效果并且确定药物剂量，其中描述的双相性障碍的理论模型的潜在假设。因此，本发明的实施例有助于使用与无偏向方法组合的患者数据（基因型）来参数化自动生成治疗靶向的模拟。本发明的实施例通过对涉及疾病的系统进行建模和模拟，以及将系统调节回特定靶向范围所需的参数来做到这一点。基因型信息用于限制模拟内的特定参数的范围，并且基于在神经生理学特性方面识别靶向的模拟结果来选择药物/剂量，所述神经生理学特性诸如最可能将模拟的功能障碍恢复至正常状态的蛋白质或神经递质。因此，本发明的实施例不是直接依赖于遗传信息来搜索药物，而是使用遗传信息来生成和约束患者的神经元模型的计算模型/模拟，然后分析神经元模型以确定药物靶向。

[0033] 图1描绘了根据本发明的一个或多个实施例的示例神经元模型系统。系统100包括基因型分析器110、离子通道提取器120、神经元模型模拟器130、药物裁剪器140和数据储存库180以及其他部件。数据储存库180包括一个或多个数据库，诸如离子通道数据库、药物疗效数据库等。系统100的一个或多个组件以有线和/或无线的方式通过通信网络与数据储存库通信。

[0034] 系统100接收个体的基因型作为输入，例如要为其选择/剪裁药物的患者。基因型分析器110分析输入并提取与神经元细胞膜蛋白组相关的基因表达估计，所述神经元细胞膜蛋白组限定患者的特定单一单元模型。基因表达估计提供生成患者的神经元模型的参数的范围。

[0035] 术语“基因型”是指存在于来自患者的基因组DNA中的等位基因，其中等位基因可以由存在于一个或多个特定位点处的核酸序列中的一个或多个特定核苷酸来定义。“基因型”是存在于已知在人群中变化的单个多态性位点处的核苷酸。作为输入接收的“基因型信息”是与目的基因或基因座的遗传结构的变异或改变有关的预期信息。基因型信息可以指示预定等位基因的存在或不存在。此外，“目的座位”可以是感兴趣的基因、等位基因或多态性。目的基因或目的基因座包括编码下述的基因：a) 药物特异性代谢酶，b) 药物特异性转运蛋白，c) 药物特异性受体，d) 影响与所讨论的药物相互作用的其他药物的酶、转运蛋白或受体，或e) 影响所讨论的药物的活性的身体功能。

[0036] 此外，系统100接收代表患者感兴趣的治疗靶向的疾病相关性状作为输入。代表患者感兴趣的治疗靶向的疾病相关性状的实例包括纹状体的投射神经元的流变碱基，这种性状在亨廷顿氏病中比在健康对照中更低；另一种是帕金森氏病中多巴胺神经元放电速率的水平，这种性状需要升高以补偿多巴胺神经元损失；另一种是多巴胺神经元的突发发放/单尖峰发放模式，这种性状需要在精神分裂症中调节。应注意，以上是可以由系统100接收的各种可能的疾病性状的一些实例。使用从个体的基因型确定的估计参数范围，离子通道提取器120在离子通道数据库中搜索落入“健康”的感兴趣的性状范围内的离子通道。在一个或多个实例中，离子通道提取器120使用进化算法进行搜索，该进化算法具有误差值的软阈值处理和性状空间中的拥挤度惩罚的组合。“软阈值”在此是指一个误差截止，这样使得被

识别为在该性状的性状值的“健康”范围内产生“可接受的”性状值的任何离子通道参数被认为是同等可行的,并且因此全部被给予为零的误差值。然后,拥挤度惩罚使进化搜索偏向性状空间的较不拥挤的区域,从而促进“健康”性状值的均匀采样。

[0037] 神经元模型模拟器130进一步分析被识别为在“健康”性状空间中的离子通道。在一个或多个示例中,神经元模型模拟器130使用偏最小二乘回归(PLSR)、2门超平面法线算法、或任何其他此类算法来针对来自所标识的离子通道的参数组合来回归性状值。例如,PLSR是类似于主成分回归的统计算法,其结合来自主成分分析(PCA)和多线性回归(MLR)的特征。PLSR有助于寻找线性回归模型,该模型从一组自变量(IV)中预测一组因变量(DV)。这通过将IV和DV投影到具有最佳预测能力的新的潜在变量空间来实现。不同于可观测变量(如离子通道电导率),潜在变量是未观测但替代地从其他可观测变量推断的变量。

[0038] 在另一个实例中,使用2门超平面法线算法。在此,通过优化来搜索至少两个性状范围(即,“门”),从而识别带有门的标记的参数集。例如,一个门可以带有标记“野生型”,而另一个门可以带有标记“疾病型”。接下来,通过将超平面插入到参数空间中,这最小化了将参数集归类为来自一个标签或另一个标签的损失,系统100表示将神经元性状从“野生型”转换成“疾病型”所必需的通过参数空间的移动,作为超平面的法线向量。超平面被确定成使得超平面基于参数集被优化的门对参数集进行分类,并且超平面的法线指向从门之一(例如,“野生型”)导出的参数集的方向。”在一个或多个示例中,如果两个(或多个)门是线性可分离的,则使用诸如感知器算法的技术来确定超平面。可替代地或另外地,如果这两个门不是线性可分离的,则可以使用多个感知器。可替代地或此外,在一个或多个示例中,可以使用支持向量机算法来确定超平面。在一个或多个示例中,可以使用人工神经网络来实现超平面确定算法。

[0039] 神经元模型模拟器相应地用针对系统中的每个参数的一个归一化系数来标识回归系数或法向量系数的集合,所述归一化系数解释性状空间内的最大变化量。神经元模型模拟器130输出回归系数集,该回归系数集表示可改变被靶向单个单元内的性状值的参数的特定组合。

[0040] 系统100因此有助于预测:以系数的比率所示的特定比率精确靶向由回归系数表示的参数的治疗干预可以具有在患者中在所希望的方向上改变性状的最大可能性。应注意,该预测是个性化的,即该预测对于不同的患者可以是不同的。

[0041] 药物裁剪器140基于患者的基因型来确定执行对参数的操纵的药物或药物组合。例如,药物裁剪器140搜索包含关于几种药物和每种药物影响一种或多种神经形态或通道特异性性状的功绩的信息的药物数据库,以识别待使用的影响离子通道的识别参数的一种或多种药物。

[0042] 可替代地或另外地,药物裁剪器140预测特定治疗药物/组合对替代性状的影响,就治疗而言预测治疗的副作用,从而修改未被治疗设计过程靶向的替代性单一单元行为。

[0043] 图2示出了根据本发明的一个或多个实施例的示例系统200。系统200可以是通信设备,诸如计算机。例如,系统200可以是台式计算机、平板计算机、膝上型计算机、诸如智能电话的电话、服务器计算机或经由网络265通信的任何其他设备。系统200包括硬件,诸如电子电路。在一个或多个示例中,系统100和/或系统100的每个组件可由系统200表示。

[0044] 系统200包括处理器205、耦合至存储器控制器215的存储器210、以及一个或多个

输入设备245和/或输出设备240(如经由本地I/O控制器235通信地耦合的外围设备或控制设备)以及其他部件。这些设备240和245可包括例如电池传感器、位置传感器(高度计、加速度计、GPS)、指示器/识别灯等。诸如常规键盘250和鼠标255之类的输入设备可以耦合到I/O控制器235。I/O控制器235可以是例如一个或多个总线或其他有线或无线连接,如本领域已知的。I/O控制器235可以具有为了简单而省略的附加元件,诸如控制器、缓冲器(高速缓存)、驱动器、中继器和接收器,以实现通信。

[0045] I/O设备240、245可以进一步包括传送输入和输出两者的设备,例如,磁盘和磁带存储器、网络接口卡(NIC)或调制器/解调器(用于访问其他文件、设备、系统或网络)、射频(RF)或其他收发器、电话接口、桥接器、路由器等。

[0046] 处理器205是用于执行硬件指令或软件的硬件装置,特别是存储在存储器210中的那些硬件指令或软件。处理器205可以是定制的或商用处理器、中央处理单元(CPU)、与系统200相关联的若干处理器当中的辅助处理器、基于半导体的微处理器(以微芯片或芯片组的形式)、宏处理器或用于执行指令的其他设备。处理器205包括高速缓存270,它可以包括但不限于用于加速可执行指令获取的指令高速缓存、用于加速数据提取和存储的数据高速缓存、以及用于加速可执行指令和数据的虚拟到物理地址转换的转换后备缓冲器(TLB)。高速缓存270可以被组织为更多高速缓存级(L1、L2等)的层级。

[0047] 存储器210可以包括易失性存储器元件(例如,随机存取存储器、RAM,如DRAM、SRAM、SDRAM)和非易失性存储器元件(例如,ROM、可擦除可编程只读存储器(EPROM)、电可擦除可编程只读存储器(EEPROM)、可编程只读存储器(PROM)、磁带、致密盘只读存储器(CD-ROM)、磁盘、软盘、盒式磁带、盒式磁带等)中的一者或组合。此外,存储器210可以结合电子、磁性、光学或其他类型的存储介质。注意,存储器210可以具有分布式架构,其中,不同组件位于彼此远程,但是可以由处理器205访问。

[0048] 存储器210中的指令可以包括一个或多个单独的程序,每个程序包括用于实现逻辑功能的可执行指令的有序列表。在图2的示例中,存储器210中的指令包括合适的操作系统(OS)211。操作系统211实质上可以控制其他计算机程序的执行并且提供调度、输入-输出控制、文件和数据管理、存储器管理、以及通信控制和相关服务。

[0049] 额外的数据(包括例如处理器205的指令或其他可检索信息)可以存储在存储设备220中,该存储设备可以是存储设备,如硬盘驱动器或固态驱动器。存储器210中或存储设备220中所存储的指令可包括使得处理器能够执行本文中所描述的系统和方法的一个或多个方面的那些指令。

[0050] 系统200可以进一步包括耦合至用户界面或显示器230的显示控制器225。在一些实施例中,显示器230可以是LCD屏幕。在其他实施例中,显示器230可以包括多个LED状态灯。在一些实施例中,系统200还可以包括用于耦合到网络265的网络接口260。网络265可以是用于经由宽带连接在系统200与外部服务器、客户端等之间通信的基于IP的网络。在实施例中,网络265可以是卫星网络。网络265在系统200和外部系统之间发送和接收数据。在一些实施例中,网络265可以由服务提供商管理的管理的IP网络。网络265可以例如使用无线协议和技术(诸如WiFi、WiMax、卫星或任何其他)以无线方式实现。网络265还可以是分组交换网络,诸如局域网、广域网、城域网、互联网或其他类似类型的网络环境。网络265可以是固定无线网络、无线局域网(LAN)、无线广域网(WAN)、个域网(PAN)、虚拟专用网(VPN)、内

联网或其他合适的网络系统,并且可以包括用于接收和传送信号的设备。

[0051] 图3示出了根据本发明的一个或多个实施例的用于为患者选择药物组合的示例性方法的流程图。该方法包括在305接收/访问患者基因组的至少一个神经生理学相关编码区的基因型信息。实例包括:离子通道亚基基因等位基因信息、受体亚基基因等位基因信息等。该方法进一步包括在310处访问与等位基因信息相关的离子通道模型参数范围的数据库。离子通道数据库是数据储存库180的一部分。访问该离子通道数据库包括确定具有在一个预定的测量范围内的一个参数的一组离子通道。在一个或多个实例中,可以使用两个或更多个参数测量值来选择该组离子通道,例如,振荡频率和振幅。

[0052] 该操作包括配置神经元模型的一个或多个测量范围,所述神经元模型与将为患者选择的一种或多种药物靶向的表型测量相关。例如,表型测量可以是神经元的振荡频率、振荡振幅等,其包括正被分析的性状。应注意的是,在一个或多个示例中,多组测量范围可以用于创建“门”。在一个或多个示例中,测量范围可由用户输入。

[0053] 该方法进一步包括,在320,执行具有软最大拥挤度惩罚的基于群体的进化搜索,在由患者基因型的测量范围约束的表型测量空间中识别的离子通道群体内进行搜索。在330,将通过搜索识别的所得离子通道,用于寻找在患者体内产生表型测量的神经元模型,这些表型测量可能是当前和所希望的神经元状态。因此,本发明的一个或多个实施例使用进化算法搜索来寻找神经元模型中的离子通道参数以生成性状,并且进一步应用具有软最大阈值的基于群体的搜索来生成用于药物剪裁的神经元模型。在一个或多个示例中,神经元模型被进一步配置为神经组织模型和脑回路模型,从这些复合模型中提取进一步的优化和表型测量。

[0054] 图4描绘了根据本发明的一个或多个实施例的在这种参数搜索过程中针对的一对被靶向性状的示例图。在所描绘的示例场景中,被搜索的性状是黑质细胞压缩多巴胺神经元的振荡幅度和频率。在散点图410中,从离子通道数据库绘制了具有这两种性状的不同值的离子通道(对应于方框310)。矩形415描绘了可以满足搜索标准的离子通道,例如,生成神经元性状的离子通道,这些神经元性状诸如表示误差值为零并且选择由拥挤度惩罚驱动的“健康”范围的振荡幅度和频率。此外,散点图420描绘了在矩形415所描绘的离子通道内搜索并选择的离子通道。在该示例中,拥挤度惩罚具有偏向的演变,使得当前生成包含导致新模型在该特性空间中近似均匀地生成的模型,如直方图423和427所示。应注意,图4中的图是示例性的,并且在其他实例中,可以生成不同的图,并且可以使用其他不同的性状值、不同的测量范围。

[0055] 返回参照流程图,该方法进一步包括在340处分析神经元模型(如通过使用PLSR)以识别组分,该组分是影响正在针对患者分析的性状的神经元模型的参数。该分析识别了能够将患者表型转化为所希望的“健康”状态的组分以及它们在离子通道参数上的系数,这些参数根据每种组分对该性状的贡献进行排序。例如,细胞外 K^+ 、 Na^+ 、和 Ca^{2+} 离子都可以影响神经元的静息膜电位;进一步,NALCN与UNC79和UNC80相关联地促成神经元中的基础 Na^+ 泄漏传导。因此,一个或多个离子通道的组合可以有助于特定性状。所执行的分析识别了影响如由离子通道的亚群(矩形415)识别的“健康”测量的参数。

[0056] 图5描绘了示例图,示例图示出了根据本发明的一个或多个实施例在图4中表示的神经元模型上进行的PLSR的结果。产生性状的“健康”组合的所有参数集针对它们的性状值

回归。这为每个性状提供了一组系数,这些系数显示了参数空间中的偏差被预测如何影响该性状。图510和515示出了图4中所示的幅度和频率特性的示例系数向量。这些系数向量表示关于真实神经元中的细胞内参数的精确组合的预测,其应由治疗剂调节以控制频率和振幅的性状。此外,曲线图520和525示出通过将每个神经元模型的归一化参数值乘以用于预测图上部中所示的分量的幅度或频率计算的预测性状值。两个图显示相同的模型集合,但是预测的性状值是正交的,表明这两个性状的独立控制是可能的,并且药物可以被靶向在一个或另一个参数系数集合,负责独立地控制其他性状之一。

[0057] 返回参考该流程图,该方法进一步包括在350处基于其由该分析识别的完整的一组系数的靶向能力,对将为该患者选择的一种或多种药物进行排名和分组。该方法进一步包括在360处输出药品的排名列表。输出还可以包括药物的分组,其中该分组提供共同影响参数以及进而影响性状的药物的组合。

[0058] 在一个或多个实例中,至少部分地基于所识别的系数为患者选择药物包括访问药物数据库以识别改变与所识别的组分相关联的离子通道的药物。例如,如果所识别的系数是用于电压门控钠(Nav1)通道,其在疼痛信号传导所需的感觉神经动作电位的起始和传播中发挥着一种关键作用,那么所识别的药物可以包括非亚型选择性钠通道阻断剂(例如新生卡因)的局部应用,其通过传导阻断提供完全的疼痛缓解。

[0059] 本发明因此有助于利用基因型信息来将模拟参数化,从而允许预测不同扰动对个体的影响。本发明进一步有助于从等位基因信息建立一组细胞内参数限制。此外,本发明促进药物/剂量选择过程,其不直接依赖于建立的表型,而是依赖于靶向代表药物的期望效果的电生理学性状值的模拟。在本发明的一个或多个实施例中,使用回归来衍生神经元系统的元件,所述元件应通过药物修饰以控制代表患者的该系统的行为特征。

[0060] 换言之,本发明促进模拟暴露于特定测试化合物,该特定测试化合物被预先选择为用于修饰特定组织(如脑)中的性状的候选治疗剂。该模拟预测了该药物在改变该药物在该组织中可能影响的受体的部分占有率方面的功效。因此,本发明的实施例便于根据可以调节以产生鲁棒性状修饰的模拟系统的元件来预测药物的合适靶向。

[0061] 本发明通过以下方式促进神经元模型的计算机生成:首先使用受基因型约束的机械模拟对个体的表型建模,并且然后进行自动化参数灵敏度分析以在参数空间中建立恢复向量,以将神经元模型从疾病转换到健康状态,其可以用于通过将已知药物靶向与恢复向量进行比较的另一种方法来选择药物或药物的组合‘鸡尾酒’。

[0062] 应当指出,本发明并不特定于任何特定的神经生理学模型。在图(图4和5)中通过举例使用了黑质多巴胺神经元的模型,然而,本发明可以类似地应用于任何多巴胺神经元模型,以及先前公开的来自神经生理功能障碍中所牵涉的任何大脑区域的任何神经元类型的模型。所使用的特定神经生理学模型取决于旨在由药物解决的问题。此外,产生的神经元模型可以包括多个离子通道,例如10个离子通道、15个离子通道,并且分析数千和数百万个此类神经元模型以识别患者的药物剂量组合。因此,本文所述的系统以有效的方式分析大量数据,从而为计算机技术(特别是个性化药物识别系统)提供改进。

[0063] 本发明的一个或多个实施例包括一种用于基于临床上有益的表型变化的预测来选择药物组合的方法,该药物组合包括至少一剂具有已知生理靶向的至少一种药物。该方法包括枚举生理组分模型的参数的变化以表示药物-靶向组合。进一步,该方法包括将来自

该生理组分模型的输入提供给神经元细胞模型的模拟以及接收至少一个附加的生理组分模型输入。进一步地,该方法包括产生模型,这些模型从神经元细胞模型的多次模拟中产生一系列观察到的表型,这些模拟是由改变生理组分模型参数的基于群体的进化搜索算法控制的。该方法进一步包括通过使用模型参数集对临床有益的表型变化的偏最小二乘回归识别参数变化组分的系数来分析该至少两个生理分量模型的参数变化对该神经元细胞模型的组合效应。还可使用其他算法来识别系数。该方法进一步包括基于使该至少两个生理组分模型的参数中的一个预期的药物-靶向变化到与该有益的表型变化最相关的参数变化系数上的向量投影最大化来选择该药物组合。

[0064] 此外,本发明的一个或多个实施例包括一种用于基于临床上有益的表型变化的预测来选择药物组合的系统,该药物组合包括至少一剂具有已知生理靶向的至少一种药物。该系统包括用于表示药物-靶向组合的生理组分模型的参数的变化的可搜索数据库。该系统还包括模拟软件,用于模拟所述生理组分模型并向神经元细胞模型提供来自所述模型和至少一个附加生理组分模型的输入。进一步地,该系统包括模拟硬件,该模拟硬件用于重复地计算模型,以便从基于群体的进化搜索算法控制的神经元细胞模型的多次模拟中产生一系列观察到的表型,从而改变生理组分模型的参数。此外,该系统中的分析软件通过使用模型参数集对临床上有益的表型变化的偏最小二乘回归来识别参数变化组分系数,从而识别至少两个生理组分模型的参数变化对神经元细胞模型的组合效应。此外,该系统包括一个排名硬件,该排名硬件用于计算偏最小二乘回归,对该至少两个生理组分模型的参数中的一个预期的药物-靶向变化到与该有益的表型变化最相关的参数变化系数上的向量投影进行评分,并且基于评分对药物-靶向组合进行排名。

[0065] 在一个或多个实施例中,神经元细胞模型向神经组织模拟贡献输入,并且神经组织模拟的测量结果对应于观察到的表型的范围和有益的临床变化。可替代地或另外地,在一个或多个示例中,神经元细胞模型向脑模型模拟贡献输入,并且脑模型模拟的测量对应于观察到的表型的范围和有益的临床变化。

[0066] 在任何可能的技术细节结合层面,本发明可以是系统、方法和/或计算机程序产品。计算机程序产品可以包括计算机可读存储介质,其上载有用于使处理器实现本发明的各个方面的计算机可读程序指令。

[0067] 计算机可读存储介质可以是保持和存储由指令执行设备使用的指令的有形设备。计算机可读存储介质例如可以是一—但不限于——电存储设备、磁存储设备、光存储设备、电磁存储设备、半导体存储设备或者上述的任意合适的组合。计算机可读存储介质的更具体的例子(非穷举的列表)包括:便携式计算机盘、硬盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、可擦式可编程只读存储器(EPROM或闪存)、静态随机存取存储器(SRAM)、便携式压缩盘只读存储器(CD-ROM)、数字多功能盘(DVD)、记忆棒、软盘、机械编码设备、例如其上存储有指令的打孔卡或凹槽内凸起结构、以及上述的任意合适的组合。这里所使用的计算机可读存储介质不被解释为瞬时信号本身,诸如无线电波或者其他自由传播的电磁波、通过波导或其他传输媒介传播的电磁波(例如,通过光纤电缆的光脉冲)、或者通过电线传输的电信号。

[0068] 这里所描述的计算机可读程序指令可以从计算机可读存储介质下载到各个计算/处理设备,或者通过网络、例如因特网、局域网、广域网和/或无线网下载到外部计算机或外

部存储设备。网络可以包括铜传输电缆、光纤传输、无线传输、路由器、防火墙、交换机、网关计算机和/或边缘服务器。每个计算/处理设备中的网络适配卡或者网络接口从网络接收计算机可读程序指令，并转发该计算机可读程序指令，以供存储在各个计算/处理设备中的计算机可读存储介质中。

[0069] 用于执行本发明操作的计算机程序指令可以是汇编指令、指令集架构 (ISA) 指令、机器指令、机器相关指令、微代码、固件指令、状态设置数据、集成电路配置数据或者以一种或多种编程语言的任意组合编写的源代码或目标代码，所述编程语言包括面向对象的编程语言—诸如 Smalltalk、C++ 等，以及过程式编程语言—诸如“C”语言或类似的编程语言。计算机可读程序指令可以完全地在用户计算机上执行、部分地在用户计算机上执行、作为一个独立的软件包执行、部分在用户计算机上部分在远程计算机上执行、或者完全在远程计算机或服务器上执行。在涉及远程计算机的情形中，远程计算机可以通过任意种类的网络—包括局域网 (LAN) 或广域网 (WAN)—连接到用户计算机，或者，可以连接到外部计算机 (例如利用因特网服务提供商来通过因特网连接)。在一些实施例中，通过利用计算机可读程序指令的状态信息来个性化定制电子电路，例如可编程逻辑电路、现场可编程门阵列 (FPGA) 或可编程逻辑阵列 (PLA)，该电子电路可以执行计算机可读程序指令，从而实现本发明的各个方面。

[0070] 这里参照根据本发明实施例的方法、装置 (系统) 和计算机程序产品的流程图和/或框图描述了本发明的各个方面。应当理解，流程图和/或框图的每个方框以及流程图和/或框图中各方框的组合，都可以由计算机可读程序指令实现。

[0071] 这些计算机可读程序指令可以提供给通用计算机、专用计算机或其它可编程数据处理装置的处理器，从而生产出一种机器，使得这些指令在通过计算机或其它可编程数据处理装置的处理器执行时，产生了实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作的装置。也可以把这些计算机可读程序指令存储在计算机可读存储介质中，这些指令使得计算机、可编程数据处理装置和/或其他设备以特定方式工作，从而，存储有指令的计算机可读介质则包括一个制品，其包括实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作的各个方面的指令。

[0072] 这些计算机可读程序指令可以被提供给通用计算机、专用计算机或其他可编程数据处理装置的处理器以产生机器，这样使得经由计算机或其他可编程数据处理装置的处理器执行的指令创建用于实现在流程图和/或框图的一个或多个框中指定的功能/动作的装置。这些计算机可读程序指令还可以存储在计算机可读存储介质中，所述计算机可读存储介质可以指引计算机、可编程数据处理装置和/或其他设备以特定方式工作，使得具有存储在其中的指令的计算机可读存储介质包括制品，所述制品包括实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作的各方面的指令。

[0073] 也可以把计算机可读程序指令加载到计算机、其它可编程数据处理装置、或其它设备上，使得在计算机、其它可编程数据处理装置或其它设备上执行一系列操作步骤，以产生计算机实现的过程，从而使得在计算机、其它可编程数据处理装置、或其它设备上执行的指令实现流程图和/或框图中的一个或多个方框中规定的功能/动作。

[0074] 附图中的流程图和框图显示了根据本发明的多个实施例的系统、方法和计算机程序产品的可能实现的体系架构、功能和操作。在这点上，流程图或框图中的每个方框可以代

表一个模块、程序段或指令的一部分,所述模块、程序段或指令的一部分包含一个或多个用于实现规定的逻辑功能的可执行指令。在有些作为替换的实现中,方框中所标注的功能也可以以不同于附图中所标注的顺序发生。例如,两个连续的方框实际上可以基本并行地执行,它们有时也可以按相反的顺序执行,这依所涉及的功能而定。也要注意的,框图和/或流程图中的每个方框、以及框图和/或流程图中的方框的组合,可以用执行规定的功能或动作的专用的基于硬件的系统来实现,或者可以用专用硬件与计算机指令的组合来实现。

[0075] 第二动作可以被称为“响应于”第一动作,而与第二动作是直接还是间接地由第一动作产生无关。第二动作可以在基本上比第一动作晚的时间发生,并且仍然响应于第一动作。类似地,即使介于中间的动作发生在第一动作和第二动作之间,并且即使一个或多个介于中间的动作直接导致第二动作被执行,第二动作也可以说是响应于第一动作。例如,如果第一动作设置标记,则第二动作可以响应于第一动作,并且每当标记被设置时,第三动作稍后发起第二动作。

[0076] 为了阐明公众的使用并在此向公众提供通知,短语“<A>,和<N>中的至少一个”或“<A>,中的至少一个或其组合”或者“<A>,和/或<N>”应以最广义解释,取代在上文或下文中的任何其他暗示的定义,除非明确相反地声明,意指选自包括A、B、……和N的组的一个或多个元素。换言之,短语意指元素A、B、…或N中的一个或多个的任何组合,包括单独的任何一个元素或者一个元素与其他元素中的一个或多个的组合,所述其他元素还可以包括未列出的附加元素的组合。

[0077] 还将认识到的是,在此例示的执行指令的任何模块、单元、部件、服务器、计算机、终端或设备可以包括或以其他方式访问计算机可读介质,如存储介质、计算机存储介质或数据存储设备(可移动和/或不可移动),如例如,磁盘、光盘或磁带。计算机存储介质可包括以用于存储诸如计算机可读指令、数据结构、程序模块或其他数据等信息的任何方法或技术实现的易失性和非易失性、可移动和不可移动介质。这样的计算机存储媒质可以是设备的一部分或者可访问或可连接到设备。本文描述的任何应用或模块可使用可由这样的计算机可读介质存储或以其他方式保持的计算机可读/可执行指令来实现。

[0078] 以上已经描述了本发明的各实施例,上述说明是示例性的,并非穷尽性的,并且也不限于所披露的各实施例。在不偏离所说明的各实施例的范围的情况下,对于本技术领域的普通技术人员来说许多修改和变更都是显而易见的。本文中所用术语的选择,旨在最好地解释各实施例的原理、实际应用或对市场中的技术的技术改进,或者使本技术领域的其它普通技术人员能理解本文披露的各实施例。

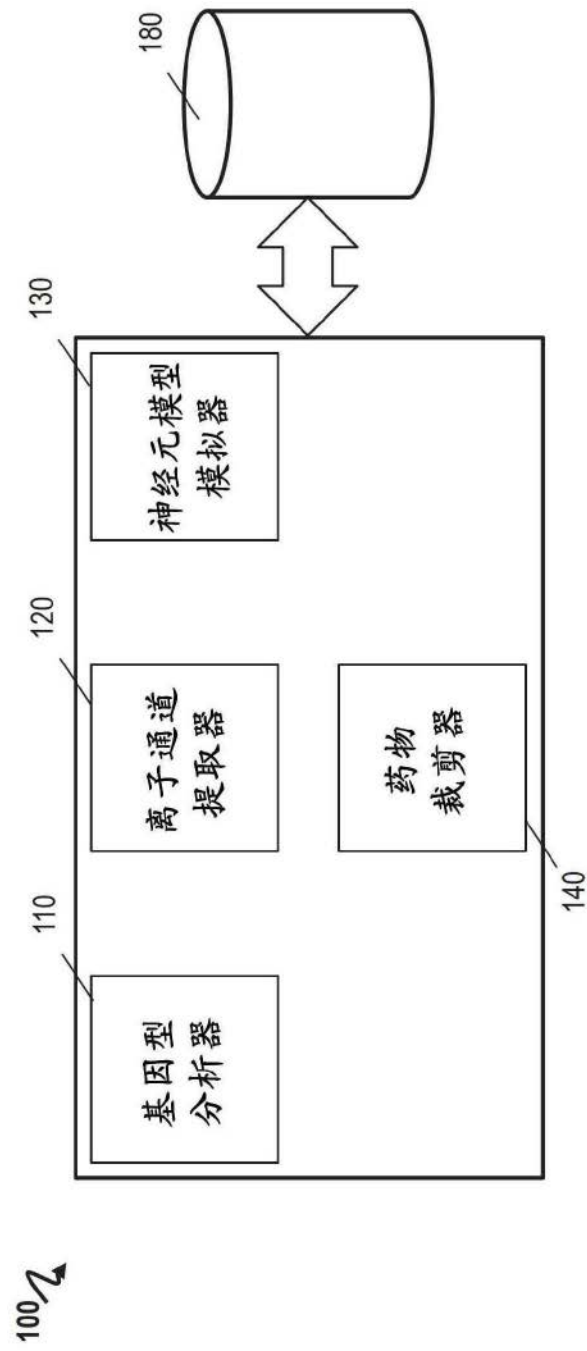


图1

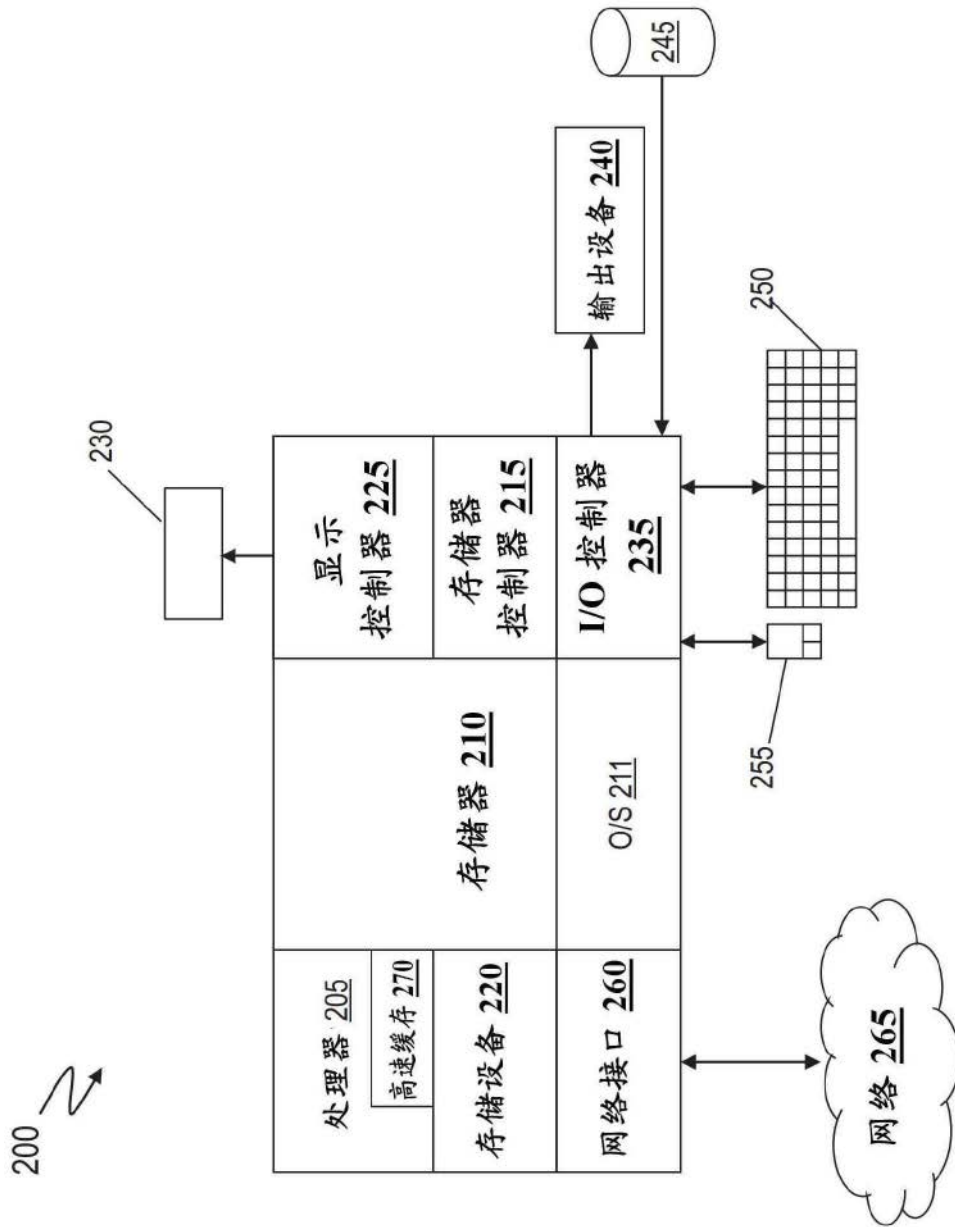


图2

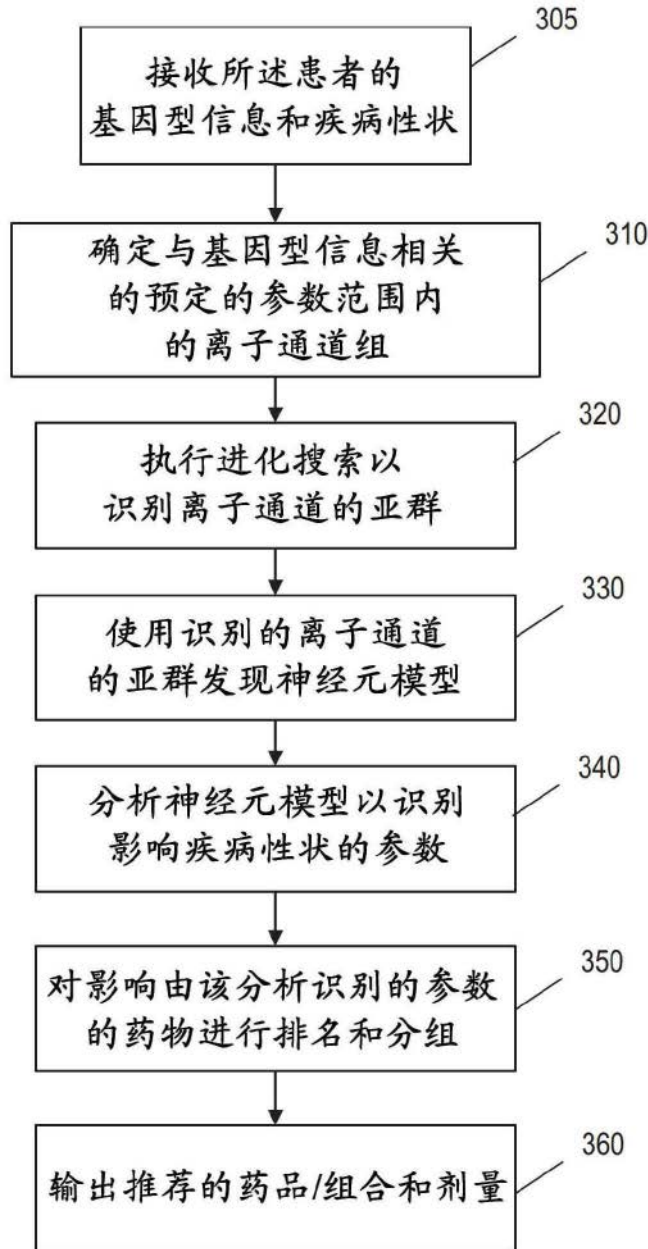


图3

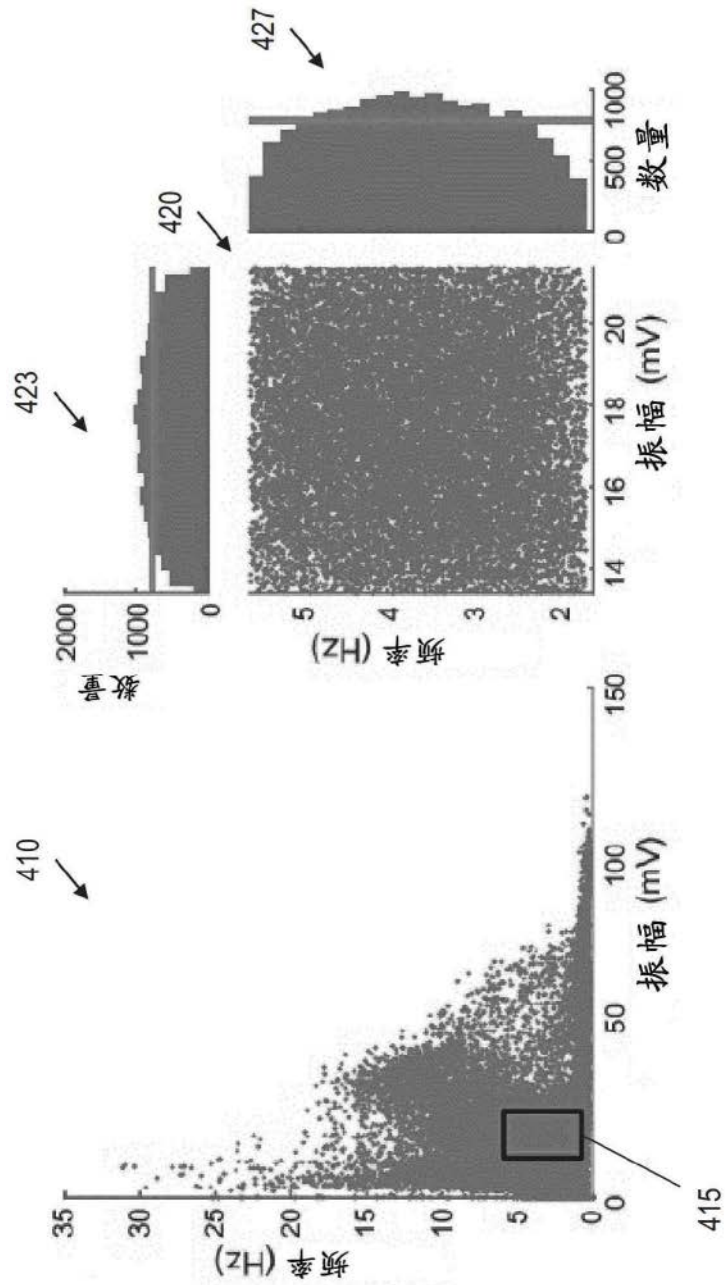


图4

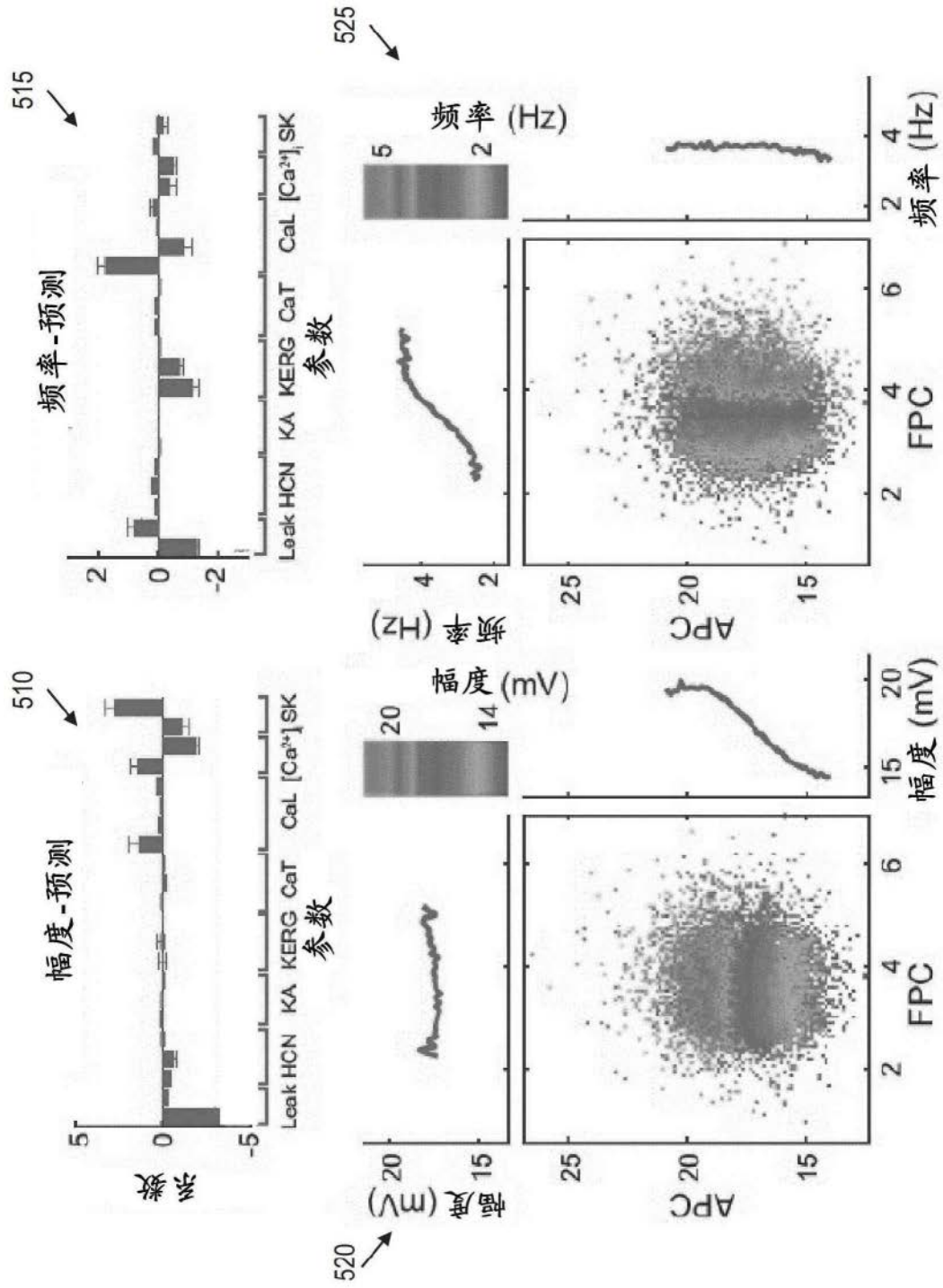


图5